

早产儿支气管肺发育不良危险因素的 Meta 分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0544

虞竹梅^{1,2}, 刘安诺^{1*}, 肖娟², 汤玉霞³, 宇丽³, 童欢欢²

基金项目：儿科护理学教学团队（项目编号：2020jxtd128）

1. 230032 安徽省合肥市，安徽医科大学护理学院 2. 230022 安徽省合肥市，安徽医科大学第一附属医院新生儿科 3. 230022 安徽省合肥市，安徽医科大学第一附属医院儿科

*通信作者：刘安诺，教授；E-mail: w971002y@sohu.com

【摘要】背景 支气管肺发育不良（BPD）是早产儿最常见的严重肺部疾病，是多种因素对未成熟肺的损伤，识别影响 BPD 的危险因素对制定预防策略至关重要。目前关于 BPD 的危险因素尚存争议，且国内外鲜有相关系统评价。

目的 系统分析早产儿 BPD 发生的危险因素。**方法** 计算机检索中国知网（CKNI）、万方数据库（Wang Fang Data）、中国生物医学文献数据库（CBM）、维普（VIP）、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 有关早产儿 BPD 危险因素的文献，检索时限为建库至 2021 年 10 月。统计软件采用 RevMan5.3、Stata15.1 软件。**结果** 共纳入 23 篇文献，Meta 分析各危险因素的合并 OR（95%CI）结果如下：产前因素：绒毛膜羊膜炎 1.46(1.18, 1.80)、妊娠期高血压 1.26(1.15, 1.37)、胎膜早破 1.18(1.10, 1.26)。产时因素：低出生体重 0.79(0.76, 0.83)、低胎龄 0.80(0.73, 0.87)、SGA 2.64(1.85, 3.77)、产房气管插管 2.50(1.39, 4.50)、5 min Apgar 评分 < 7 分 2.47(1.36, 4.47)、男性 1.49(1.43, 1.55)。产后因素：机械通气 > 7 天 7.99(4.47, 14.29)、表面活性剂 3.46(1.96, 6.11)、RDS 3.40(2.01, 5.75)、产后使用类固醇 2.42(1.93, 3.03)、PDA 1.96(1.38, 2.79)、败血症 1.82(1.36, 2.44)、NEC 1.62(1.18, 2.22)、机械通气 1.59(1.28, 1.96)。**结论** 绒毛膜羊膜炎、妊娠期高血压、胎膜早破、低出生体重、低胎龄、SGA、产房气管插管、5 min Apgar 评分 < 7 分、男性、机械通气 > 7 天、表面活性剂、RDS、产后使用类固醇、PDA、败血症、NEC、机械通气是早产儿 BPD 发生的危险因素，医护人员应及时识别并处理相关危险因素，预防早产儿 BPD 的发生。

【关键词】 早产儿；支气管肺发育不良；危险因素；系统评价；Meta 分析

Meta-analysis of risk factors for bronchopulmonary dysplasia in premature infants

YU Zhumei^{1,2}, LIU Annuo^{1*}, XIAO Juan², TANG Yuxia³, YU Li³, TONG Huanhuan²

1. School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

2. Department of Neonatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

3. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

*Corresponding author: LIU Annuo, Professor; E-mail: w971002y@sohu.com

【Abstract】Background Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common serious pulmonary disease in premature infants. It is the damage of immature lungs caused by multiple factors. The identification of risk factors for BPD is crucial for the formulation of prevention strategies. At present, the risk factors of BPD are still controversial, and there are few relevant systematic reviews at home and abroad. **Objective** To systematically evaluate the risk factors of BPD in premature infants. **Methods** We comprehensively screened the studies through literature search in CKNI, Wang Fang Data, CBM, VIP, PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Library on risk factors for BPD in premature infants from their inception to October 2021. The statistical software were RevMan5.3 and Stata15.1. **Results** A total of 23 literatures were included, and the combined OR(95%CI) results of each risk factor in meta-analysis were as follows: prenatal factors: Chorioamnionitis 1.46(1.18, 1.80), gestational hypertension 1.26(1.15, 1.37), premature rupture of membranes 1.18(1.10, 1.26). Perinatal factors: low birth weight 0.79(0.76, 0.83), low gestational age 0.80(0.73, 0.87), SGA 2.64(1.85, 3.77), delivery room intubation 2.50(1.39, 4.50), 5-min Apgar score < 7 2.47(1.36, 4.47), Male 1.49(1.43, 1.55). Postnatal factors: mechanical ventilation > 7 days 7.99(4.47, 14.29), surfactant 3.46(1.96, 6.11), RDS 3.40(2.01, 5.75), postnatal steroids 2.42(1.93, 3.03), PDA 1.96(1.38, 2.79), sepsis 1.82(1.36, 2.44), NEC 1.62(1.18, 2.22), mechanical ventilation 1.59(1.28, 1.96). The differences were statistically significant. **Conclusion** Chorioamnionitis, gestational hypertension, premature rupture of membranes, low gestational age, low birth weight, SGA, delivery room intubation, 5-min Apgar score < 7, male, mechanical ventilation > 7 days, surfactant, RDS, postnatal steroids, PDA, sepsis, NEC, mechanical ventilation are risk factors for BPD,

medical staff should timely identify and deal with the related risk factors to prevent the occurrence of BPD in premature infants.

【Key words】 Premature infants; Bronchopulmonary dysplasia; Risk factors; Systematic review; Meta-analysis

WHO 数据统计, 全球每年约有 1 500 万婴儿早产, 早产并发症是 5 岁以下儿童死亡的最主要原因^[1]。支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿最常见的并发症^[2], 其发生是多种危险因素综合作用的结果。当代围生医学及新生儿护理技术的快速发展, 显著改善了早产儿, 特别是极早产儿和超早产儿的出生率及存活率, BPD 的发病率在全球范围内也随之逐年上升^[3]。据报道, 全球每年极早产儿 BPD 的发生率在 10%-89%^[4]。BPD 不仅会增加早产儿的呼吸系统发病率、接受药物使用率以及再入院率, 而且会导致神经发育障碍等近期和远期不良结局, 严重影响其随后数年的生活质量同时增加了家庭经济和心理负担^[5]。目前对于 BPD 尚缺乏特效的治疗手段^[6], 因此, 探究 BPD 的危险因素, 从根本上降低 BPD 的发生至关重要。此前关于 BPD 危险因素的单中心研究较多, 但考虑到多中心研究的病例范围更广, 样本更具代表性, 研究结论的外推性更强。故而, 本研究通过收集国内外公开发表的关于 BPD 危险因素的多中心研究进行 Meta 分析, 以期为临床预防和管理早产儿 BPD 提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索英文数据库 Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science 及中文数据库中国知网 (CKNI)、万方 (Wang Fang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普 (VIP) 中有关于 BPD 危险因素的文献, 检索时间为建库至 2021 年 10 月。检索方式为主题词与自由词结合检索。中文检索词为: “早产儿 / 未成熟儿 / 低出生体重儿 / 低出生体质量儿” “支气管肺发育不良 / 支气管肺发育异常 / 围产期支气管肺的发育不良 / 新生儿慢性肺疾病” “危险因素 / 高危因素 / 影响因素 / 相关因素 / 预测因素”; 英文检索词为:

“Infant, Premature OR Premature OR Preterm Infants OR Infant, Low Birth Weight OR low birth weight infants” AND “bronchopulmonary dysplasia OR BPD OR chronic lung disease” AND “risk factor OR dangerous factors OR influencing OR relevant factors OR predictive factor”。并将纳入文献的参考文献进行二次检索, 查找符合标准的相关研究。

1.2 纳入标准 ①研究对象: 为胎龄 ≤ 32 周和/或出生体重 ≤ 1500 g 的早产儿; ②研究类型: 多中心观察性研究, 包括病例对照研究和队列研究; ③暴露因素: 国内外公开发表的关于早产儿 BPD 的危险因素; ④结局指标: 患儿发生 BPD; ⑤BPD 诊断明确。

1.3 排除标准 ①重复发表文献; ②文献数据获取不全或经向原作者联系仍无法获取原文的研究; ③非中、英文文献。

1.4 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有异议, 则通过讨论或与第 3 名研究者协商决定。文献筛选时首先阅读标题和摘要, 以排除明显不相关的文献。再进一步阅读全文以确定是否最终纳入。对于未报告但对本研究非常重要的信息, 尽量联系原始研究作者予以补充。对于符合标准的文献资料提取主要内容: ①纳入研究的基本信息, 包括第一作者、发表年限、国家、中心数量; ②研究对象的基线特征和影响因素, 包括研究类型、样本量、诊断标准及影响因素。

1.5 文献质量评价 由 2 名研究者独立采用观察性研究质量评价工具纽卡斯尔-渥太华量表 (The Newcastle Ottawa Scale, NOS) 对纳入文献进行评价并交叉核对结果, 如遇分歧, 则与第 3 名研究者协商解决。该量表包括人群的选择 (0-4 分)、组间可比性 (0-2 分)、结局的测量 (0-3 分) 3 个栏目, 共 8 项内容, 满分 9 分, 7 分及以上为高质量研究。

1.6 统计学分析 应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。采用比值比 (odds ratio, OR) 为效应分析统计量, 并提供其 95% 置信区间 (95%CI)。纳入研究之间的异质性采用 I^2 表示, 若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$, 提示研究间异质性较小, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 反之, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 同时进行敏感性分析检验结果的稳定性。采用 Stata 15.1 软件 Begg's 法和 Egger's 法定量评价发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到文献 9 948 篇, 剔除重复文献 3 501 篇。按照纳入和排除标准阅读标题和摘要后去除 6 329 篇, 初筛剩余文献阅读全文后最终纳入 23 篇文献^[7-29], 文献筛选流程图及结果见图 1。

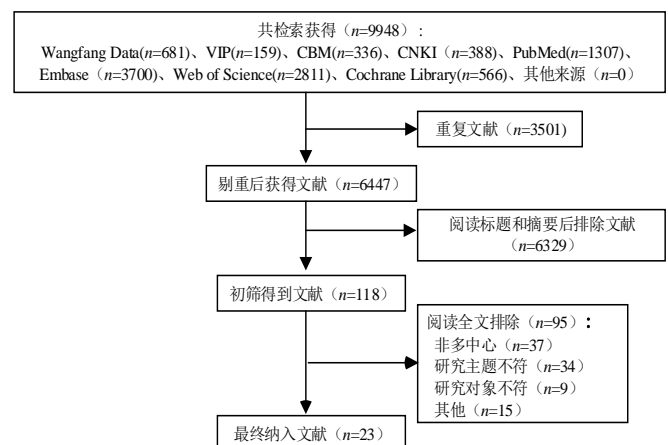


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flowchart of literature search

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果 本研究共

纳入 23 篇文献均为多中心研究, 文章发表于 1998-2021 年; 队列研究共 21 篇^[7-15, 17-24, 26-29], 病例对照研究 2 篇^[16, 25]; 共筛查了 106 557 例早产儿, 其中 BPD 病例累计 33 508 例。23 篇文献的 NOS 评分均 ≥ 7 分, 表明纳入文献总体质量较高。详见表 1。

2.3 Meta 分析结果 本研究共纳入 23 篇文献, 对 ≥ 2 篇文献共同涉及的 21 项危险因素进行了 Meta 分析, 结果显示, 绒毛膜羊膜炎、妊娠期高血压、胎膜早破、低出生体重、低胎龄、小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA)、产房气管插管、5 min Apgar 评分 < 7 分、男性、机械通气 > 7 天、表面活性剂、呼吸窘迫综合症

(respiratory distress syndrome, RDS)、产后使用类固醇、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、败血症、新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、机械通气这 17 项危险因素经过合并效应值后, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 是早产儿发生 BPD 主要危险因素; 产前使用类固醇、子痫前期、妊娠期糖尿病、早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 4 项危险因素经过合并效应值后, 差异无统计学意义 ($P \geq 0.05$)。详细结果已分类并由强到弱进一步排序, 详见表 2, 森林图见附图 1。

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价结果

Table 1 Baseline characteristics of the included literature and the quality evaluation outcomes

纳入研究	国家	中心数量	研究类型	样本量 (例)		诊断标准	影响因素	NOS
				病例组	对照组			
Abele-Horn 等 ^[7] 1998	德国	3	队列研究	48	49	a	①⑬⑭⑮⑰⑱⑲	9
Marshall 等 ^[8] 1999	美国	13	队列研究	224	641	c	⑧⑭⑮	9
Tai 等 ^[9] 2005	中国台湾	8	队列研究	538	1225	c	⑦⑧⑮⑱⑲	8
Tapia 等 ^[10] 2006	南美	16	队列研究	446	1379	c	⑭⑮⑮⑱⑲⑲⑲	8
Smart 等 ^[11] 2006	澳大利亚	25	队列研究	2710	8743	c	⑨	8
Guimarães 等 ^[12] 2010	葡萄牙	5	队列研究	33	223	b	⑧⑰⑱⑲⑲	7
Farstad 等 ^[13] 2011	挪威	全国	队列研究	324	53	b	⑬⑭⑮	8
Gortner 等 ^[14] 2011	欧洲	10 国	队列研究	677	3508	c	③⑨⑩⑪	8
Gagliardi 等 ^[15] 2011	意大利	14	队列研究	196	1064	b	⑨⑩⑮⑲⑲	9
Ximena 等 ^[16] 2012	哥伦比亚	8	病例对照研究	64	148	b	②⑮⑮⑲⑲	7
Yen 等 ^[17] 2013	中国台湾	21	队列研究	2006	3747	c	④⑦⑧⑨⑰⑱⑲⑲	9
Klinger 等 ^[18] 2013	以色列	28	队列研究	1663	10476	c	③⑨⑩⑪⑫	8
Tolia 等 ^[19] 2014	美国	200	队列研究	3011	3199	c	⑦⑩⑮	9
Lapcharoensap 等 ^[20] 2015	美国	116	队列研究	7081	7971	c	②③⑤⑨⑪⑫	7
Rocha 等 ^[21] 2019	葡萄牙	11	队列研究	119	375	b	④⑤⑮	8
Stutman 等 ^[22] 2019	智利	15	队列研究	2580	13827	d	⑥⑨⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑲⑲	7
Jung 等 ^[23] 2019	韩国	69	队列研究	1906	2756	b	⑨⑰	9
Euiseok 等 ^[24] 2019	韩国	64	队列研究	816	618	b	⑨⑬⑮⑯⑰⑲⑲	9
韩树萍等 ^[25] 2019	中国	19	病例对照研究	191	577	b	⑮⑰⑲⑲	8
Shin 等 ^[26] 2020	韩国	KNN	队列研究	764	1603	b	①⑦⑨⑩⑰⑱⑲	9
Nakashima 等 ^[27] 2021	日本	218	队列研究	7792	9334	b	①⑩⑮	8
Faleh 等 ^[28] 2021	瑞士	9	队列研究	138	1087	b	⑭⑮	8
Li 等 ^[29] 2021	中国	33	队列研究	181	446	c	⑥⑨⑫⑬⑮	7

注: KNN: 韩国新生儿网络; a: 1967 年 Northway^[30]; b: 2001 NICHD 共识^[31]; c: 矫正胎龄 36 周时有氧依赖或任何形式的辅助通气; d: 2018 NICHD 共识^[32]。①绒毛膜羊膜炎; ②胎膜早破; ③妊娠期高血压; ④子痫前期; ⑤妊娠期糖尿病; ⑥产前使用类固醇; ⑦低胎龄; ⑧低出生体重; ⑨男性; ⑩SGA; ⑪5 min Apgar 评分 < 7 分; ⑫产房气管插管; ⑬产后使用类固醇; ⑭表面活性剂; ⑮机械通气; ⑯机械通气 > 7 天; ⑰RDS; ⑱PDA; ⑲NEC; ⑳ROP; ㉑败血症

表 2 早产儿 BPD 危险因素的 Meta 分析结果

Table 2 Meta-analysis of risk factors for bronchopulmonary dysplasia in premature infants

	影响因素	纳入研究	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			I^2 (%)	P		OR (95%CI)	P
产前因素	绒毛膜羊膜炎	3 篇 ^[7, 26, 27]	53	0.12	随机	1.46 (1.18,1.80)	<0.01
	妊娠期高血压	3 篇 ^[14, 18, 20]	0	0.41	固定	1.26 (1.15,1.37)	<0.01
	胎膜早破	2 篇 ^[16, 20]	0	0.91	固定	1.18 (1.10,1.26)	<0.01
	产前使用类固醇	2 篇 ^[22, 29]	99	<0.01	随机	2.38 (0.15,37.76)	0.54
	子痫前期	2 篇 ^[17, 21]	90	<0.01	随机	1.74 (0.31,9.82)	0.53
	妊娠期糖尿病	2 篇 ^[20, 21]	83	0.01	随机	1.50 (0.35,6.44)	0.58
产时因素	低出生体重	4 篇 ^[8, 9, 12, 17]	0	0.59	固定	0.79 (0.76,0.83)	<0.01
	低胎龄	4 篇 ^[9, 17, 19, 26]	91	<0.01	随机	0.80 (0.73,0.87)	<0.01
	SGA	6 篇 ^[14, 15, 18, 19, 26, 27]	97	<0.01	随机	2.64 (1.85,3.77)	<0.01
	产房气管插管	3 篇 ^[18, 22, 29]	98	<0.01	随机	2.50 (1.39,4.50)	<0.01
	5 min Apgar 评分<7 分	2 篇 ^[14, 20]	95	<0.01	随机	2.47 (1.36,4.47)	<0.01
	男性	11 篇 ^[11, 14, 15, 17, 18, 20, 22-24, 26, 29]	0	0.93	固定	1.49 (1.43,1.55)	<0.01
产后因素	机械通气>7 天	3 篇 ^[15, 22, 29]	83	0.003	随机	7.99 (4.47,14.29)	<0.01
	表面活性剂	6 篇 ^[7, 8, 10, 13, 22, 28]	94	<0.01	随机	3.46 (1.96,6.11)	<0.01
	RDS	7 篇 ^[7, 12, 17, 22, 23, 25, 26]	94	<0.01	随机	3.40 (2.01,5.75)	<0.01
	产后使用类固醇	3 篇 ^[7, 13, 24]	16	0.30	固定	2.42 (1.93,3.03)	<0.01
	PDA	10 篇 ^[9, 10, 13, 16, 17, 22, 26-28]	98	<0.01	随机	1.96 (1.38,2.79)	<0.01
	败血症	10 篇 ^[7, 9, 10, 12, 15-17, 22, 24, 25]	94	<0.01	随机	1.82 (1.36,2.44)	<0.01
	NEC	2 篇 ^[10, 22]	85	0.010	随机	1.62 (1.18,2.22)	<0.01
	机械通气	7 篇 ^[7, 8, 10, 16, 19, 21, 25]	95	<0.01	随机	1.59 (1.28,1.96)	<0.01
	ROP	2 篇 ^[12, 24]	53	0.14	随机	1.83 (0.80,4.14)	0.15

2.4 敏感性分析 分别对每个危险因素进行敏感性分析，结果显示，各个危险因素改变模型前后的效应量变化不明显，说明各项危险因素在两种模型下的合并结果具有较高的稳定性和可信性，详见表 3。

表 3 敏感性分析结果

Table 3 Sensitivity analysis results

影响因素	敏感性分析前			敏感性分析后		
	效应量	95%CI	P	效应量	95%CI	P
产前因素	绒毛膜羊膜炎	OR=1.46 [1.18,1.80]	<0.01	OR=1.34 [1.109,1.619]	<0.01	
	妊娠期高血压	OR=1.26 [1.15,1.37]	<0.01	OR=1.23 [1.137,1.330]	<0.01	
	胎膜早破	OR=1.18 [1.10,1.26]	<0.01	OR=1.18 [1.095,1.262]	<0.01	
	产前使用类固醇	OR=2.38 [0.15,37.76]	0.54	OR=2.38 [0.150,37.759]	0.53	
	子痫前期	OR=1.74 [0.31,9.82]	0.53	OR=1.74 [0.308,9.823]	0.53	
	妊娠期糖尿病	OR=1.50 [0.35,6.44]	0.58	OR=0.80 [0.233,2.747]	0.72	
产时因素	低出生体重	OR=0.79 [0.76,0.83]	<0.01	OR=0.79 [0.762,0.825]	<0.01	
	低胎龄	OR=0.80 [0.73,0.87]	<0.01	OR=0.77 [0.709,0.844]	<0.01	
	SGA	OR=2.64 [1.85,3.77]	<0.01	OR=2.46 [1.737,3.470]	<0.01	
	产房气管插管	OR=2.50 [1.39,4.50]	<0.01	OR=2.50 [1.389,4.509]	<0.01	
	5 min Apgar 评分<7 分	OR=2.47 [1.36,4.47]	<0.01	OR=2.47 [1.363,4.467]	<0.01	
	男性	OR=1.49 [1.43,1.55]	<0.01	OR=1.49 [1.432,1.548]	<0.01	
产后因素	机械通气>7 天	OR=7.99 [4.47,14.29]	<0.01	OR=6.55 [3.634,11.804]	<0.01	
	表面活性剂	OR=3.46 [1.96,6.11]	<0.01	OR=3.46 [1.963,6.109]	<0.01	
	RDS	OR=3.40 [2.01,5.75]	<0.01	OR=3.23 [1.931,5.412]	<0.01	
	产后使用类固醇	OR=2.42 [1.93,3.03]	<0.01	OR=2.51 [1.856,3.395]	<0.01	
	PDA	OR=1.96 [1.38,2.79]	<0.01	OR=1.96 [1.375,2.795]	<0.01	
	败血症	OR=1.82 [1.36,2.44]	<0.01	OR=1.74 [1.301,2.338]	<0.01	
	NEC	OR=1.62 [1.18,2.22]	<0.01	OR=1.62 [1.180,2.222]	<0.01	
	机械通气	OR=1.59 [1.28,1.96]	<0.01	OR=1.39 [1.136,1.705]	<0.01	
	ROP	OR=1.83 [0.80,4.14]	0.15	OR=1.83 [0.804,4.144]	0.15	

chinaXiv:202208.00033v1

2.5 偏倚评估 采用 Begg’s 和 Egger’s 检验, 对纳入文献数量≥5 篇的危险因素进行发表偏倚评估, 结果显示, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 表明所纳入文献发表偏倚的可能性较小, 详见表 4。

3 讨论

本研究仅纳入国内外的多中心病例对照研究和队列研究, 在一定程度上降低了单中心研究的偏倚风险, 提高了研究结果的准确性。本 Meta 分析结果显示, 孕母产前因素、患儿产时因素以及产后因素包括患儿治疗因素和合并症均可促进 BPD 的发生发展。

表 4 偏倚评估结果

Table 4 Bias evaluation results

影响因素	<i>P</i> (Begg’s test)	<i>P</i> (Egger’s test)
低出生体重	1.000	0.949
SGA	0.707	0.213
男性	0.876	0.806
表面活性剂	0.707	0.616
RDS	0.368	0.797
PDA	0.074	0.882
败血症	0.107	0.920
机械通气	0.764	0.292

3.1 产前因素 本组研究共纳入 6 项产前危险因素, 其中母孕期合并绒毛膜羊膜炎、妊娠期高血压以及胎膜早破是早产儿发生 BPD 的主要危险因素。绒毛膜羊膜炎是否会增加 BPD 的发生当前仍有争议^[33], 本研究结果显示, 绒毛膜羊膜炎与 BPD 风险增加有关。可能的机制是暴露于绒毛膜羊膜炎可加速功能性肺成熟, 但同时也增加了早产儿肺对出生后损伤的敏感性。研究发现^[34], 胎盘炎症反应与血管病理及 BPD 发病机制之间存在相互作用。宫内炎症改变胎儿肺发育, 炎症介导的胎儿肺血管重塑, 影响其收缩功能, 使持续胎儿循环肺血流阻力增加, 最终导致 BPD^[35]。越来越多的证据表明^[36], 肺血管促进肺泡生长, 并有助于维持出生后的肺泡结构, 破坏或阻碍血管生成的母体因素, 可能导致肺血管发育和肺泡化障碍, 从而增加 BPD 的发生率, 而孕母合并高血压有较低的血管生长因子水平, 这可能解释了妊娠期高血压与 BPD 之间的关系。本研究发现, BPD 的发生与胎膜早破相关, 考虑胎膜早破后由于羊水减少、感染增加、炎症反应等因素导致肺发育成熟障碍, 增加 BPD 的发生率。

3.2 产时因素 本研究结果显示, 低出生体重、低胎龄、SGA、产房气管插管、5 min Apgar 评分<7 分、男性是早产儿发生 BPD 的主要危险因素。出生体重和胎龄是 BPD 最强的预测因素, 其发生率和严重程度与两者成反比。研究发现^[5], 在患有 BPD 的婴儿中, 近 95% 为极低出生体重儿 (very low birth weight infant, VLBW), 近 80% 胎龄在 22-24 周。早产儿的肺发育处于小管期或囊泡期时易受氧化应激损伤, 肺发育不成熟是 BPD 发生的关键因素^[37]。因此, 加强围产期保健管理, 尽可能延长孕周对极早产儿和 VLBW 的短期结局和长期预后具

有重要意义。SGA 对 BPD 发展的影响似乎也与抑制肺生长有关, 可能涉及肺血管生成的改变^[38]。Rocha 等^[39]在葡萄牙 11 家三级新生儿中心对胎龄在 24-30 周的早产儿数据进行分析, 经调整 BPD 其他危险因素后, SGA 与 BPD 之间存在显著相关性: $[OR=5.2, 95\%CI:(1.46, 18.58), P<0.01]$, 与本研究结果一致。本研究发现, 产房气管插管与 BPD 的风险增加有关。复苏过程中存在肺损伤的可能性, 在出生后关键的最初几分钟内, 新生儿接受面罩正压通气不足可能导致持续缺氧和心动过缓, 需要紧急插管。有研究表明^[15], 产房气管插管率高的中心往往有较高的通气率和 BPD 发生率。因此, 加强产房复苏策略, 减少产房气管插管率十分必要^[40]。本研究结果显示, 5 min Apgar 评分<7 分是 BPD 的危险因素, 考虑低 Apgar 评分婴儿伴有出生窒息, 全身脏器灌注不足, 导致肺循环阻力增加、血流减少, 从而造成肺血管重构、肺发育阻滞等有关^[41]。在目前的研究中发现^[42], 男性婴儿患 BPD 的风险更高。由于男性胎儿产生的二氢睾酮会损害肺表面活性物质的产生, 导致 RDS 的发生, 从而增加 BPD 的发生率。

3.3 产后因素 本研究结果显示, 患儿产后治疗措施包括机械通气、机械通气>7 天、表面活性剂、产后使用类固醇以及合并症包括 RDS、PDA、败血症、NEC 是早产儿发生 BPD 的主要危险因素。本研究发现, 机械通气是 BPD 的主要危险因素, 具有明显的剂量-反应效应, 且机械通气>7 天与 BPD 之间关系更加显著: $[OR=5.2, 95\%CI:(3.634, 11.804), P<0.01]$ 。实验证据表明^[43], 机械通气诱导的气压性创伤和容积性创伤与动物肺中模拟人类 BPD 的病理结构和炎症变化之间存在明显联系。持续机械通气不仅干扰肺发育引起肺泡发育停滞, 还可介导肺部的炎症损伤, 导致肺部感染, 延长通气时间进一步加重 BPD 的发病风险, 形成恶性循环。因此, 积极预防和控制肺部感染, 减少机械通气, 缩短机械通气时间至关重要。肺表面活性物质是磷脂和表面活性物质蛋白形成的复杂混合物, 其脂质和蛋白质的合成取决于 AT2 细胞的分化, 这种分化发生在妊娠晚期。因此, 由于 AT2 细胞分化不完全, 导致表面活性物质缺乏, 从而导致早产儿出现 RDS, 外源性表面活性物质的应用提高了早产儿存活率, 但也增加了 BPD 风险患儿的数量^[44]。本研究结果显示, 产后类固醇治疗实际上增加了 BPD 的发展, 考虑产后类固醇治疗可能只给病情最严重的婴儿, 这表明, 虽然类固醇可能在肺疾病早期暂时改善肺功能, 但长期的肺预后甚至可能恶化, 但因纳入文献较少, 该结果应谨慎解读。“经典 BPD”多发生于 RDS 患儿群体中, 主要由于表面活性物质的缺乏, 未成熟肺早期需要机械通气或者氧疗, 导致氧化应激损伤, 肺血管重塑和肺纤维化, 最终进展成 BPD。早产儿生后氧气诱导动脉导管收缩机制不成熟, 导管持续开放与 BPD 发生密切相关, PDA 持续开放时间越长, BPD 发生风险越大^[45]。败血症引起的全身炎症与肺发育相互作用, 导致肺泡发

育不全和肺血管畸形,是BPD的组织学特征,两者之间的关联已经被证实。Jung等^[23]进行了一项前瞻性队列研究,发现败血症是超低出生体重儿发生BPD的高危因素,尤其注意伴有多次发作或真菌感染的晚发型败血症。因此,控制感染是预防BPD的关键要素,医护人员平时需注重手卫生,强化无菌操作。本研究结果显示,NEC可增加BPD的发病风险,考虑NEC因肠道缺血坏死引发的后续炎症可能导致肺损伤,因纳入文献较少,还需更多大样本研究验证此结论。

3.4 局限性及展望 本研究的局限性:①本文纳入的研究间样本量差异较大,各结局指标定义标准不尽相同,造成一定的异质性。②由于单中心研究低泛化性和高偏倚风险,故本研究仅纳入多中心研究,使得研究结果不够全面。③部分暴露因素纳入文献数量较少,分析结果在一定程度上存在局限性。因此,今后仍需采取多中心研究的范式,以进一步明确各种危险因素与BPD的关系。

4 小结

本Meta分析结果显示:产前因素:绒毛膜羊膜炎、妊娠期高血压、胎膜早破;产时因素:低出生体重、低胎龄、SGA、产房气管插管、5 min Apgar 评分<7分、男性;产后因素:机械通气>7天、表面活性剂、RDS、产后使用类固醇、PDA、败血症、NEC、机械通气是早产儿发生BPD的主要危险因素。BPD是多种因素共同作用下的早产儿慢性肺部疾病,在VLBW中具有严重的近期、远期后遗症及病死率,医护人员在临床工作中,注意识别高危患儿,针对危险因素进行早期预防和控制,可减少早产儿BPD的发生率,改善其预后结局。

作者贡献:虞竹梅负责论文撰写、成文并对文章负责;汤玉霞、宇丽负责论文的构思与设计、可行性分析、论文的修订;肖娟、童欢欢负责收集资料、提取及分析数据、质量评价;刘安诺进行校审及总体质量控制。

本文无利益冲突。

参考文献

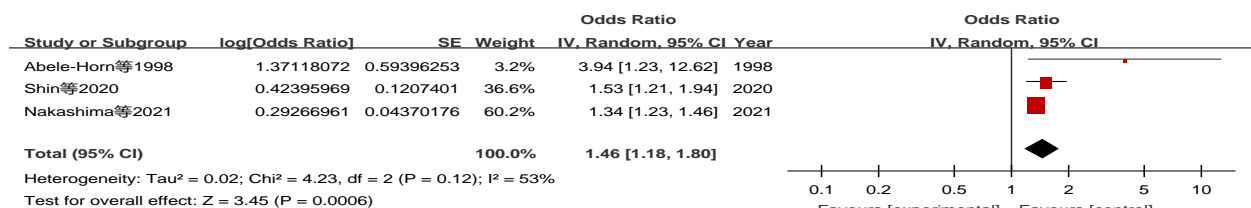
- [1] World Health Organization: Preterm Birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- [2] ISLAM J Y, KELLER R L, ASCHNER J L, et al. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2015, 192(2): 134-56. DOI:10.1164/rccm.201412-2142PP.
- [3] STOLL B J, HANSEN N I, BELL E F, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 [J]. Jama, 2015. DOI:10.1001/jama.2015.10244.
- [4] SIFFEL C, KISTLER K D, LEWIS J F M, et al. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely

- preterm infants: a systematic literature review [J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2021, 34(11): 1721-31. DOI:10.1080/14767058.2019.1646240.
- [5] THEBAUD B, GOSS K N, LAUGHON M, et al. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 78. DOI:10.1038/s41572-019-0127-7.
- [6] MANDELL ERICA W, KRATIMENOS P, ABMAN STEVEN H, et al. Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia [J]. Clinics in Perinatology, 2019, 46(2): 291-310. DOI:10.1016/j.clp.2019.02.011.
- [7] ABELE-HORN M, GENZEL-BOROVICZÉNY O, UHLIG T, et al. Ureaplasma urealyticum colonization and bronchopulmonary dysplasia: a comparative prospective multicentre study [J]. European journal of pediatrics, 1998, 157(12): 1004-11. DOI:10.1007/s004310050987.
- [8] MARSHALL D, KOTELCHUCK M, TE, BOSE C, et al. Risk Factors for Chronic Lung Disease in the Surfactant Era: A North Carolina Population-based Study of Very Low Birth Weight Infants [J]. Pediatrics, 1999, 104(6): 1345-50. DOI:10.1016/j.jallcom.2006.10.053.
- [9] PI-YING T, CHYONG-HSIN H, HAN-YANG H, et al. Risk Factors for Chronic Lung Disease in Very Low Birth Weight Infants: A Five-Year Multicenter Study in Taiwan [J]. Clinical Neonatology, 2005, 12(1): 13-8. DOI:10.7098/CN.200507.0013.
- [10] TAPIA J L, AGOST D, ALEGRIA A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants [J]. Jornal de pediatria, 2006, 82(1): 15-20. DOI:10.1590/S0021-75572006000100005.
- [11] HENDERSON-SMART D J, HUTCHINSON J L, DONOGHUE D A, et al. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants [J]. ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD-FETAL AND NEONATAL EDITION, 2006, 91(1): 40-5. DOI:10.1136/adc.2005.072264.
- [12] GUIMARAES H, ROCHA G, VASCONCELLOS G, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in five Portuguese neonatal intensive care units [J]. Rev Port Pneumol, 2010, 16(3): 419-30. DOI:10.1016/s0873-2159(15)30039-8.
- [13] FARSTAD T, BRATLID D, MEDBO S, et al. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants [J]. Acta Paediatr, 2011, 100(1): 53-8. DOI:10.1111/j.1651-2227.2010.01959.x.
- [14] GORTNER L, MISSELWITZ B, MILLIGAN D, et al. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort [J].

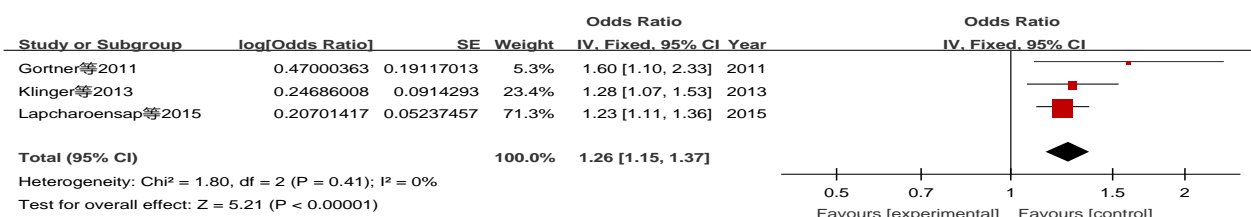
- Neonatology, 2011, 99(2): 112-7. DOI:10.1159/000313024.
- [15] GAGLIARDI L, BELLU R, LISTA G, et al. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? [J]. Archives of Disease in Childhood Fetal, 2011, 96(1): F30. DOI:10.1136/adc.2010.183905.
- [16] ROJAS M X, ROJAS M A, LOZANO J M, et al. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors [J]. ISRN pediatrics, 2012, 2012: 685151. DOI:10.5402/2012/685151.
- [17] YEN T A, YANG H I, HSIEH W S, et al. Preeclampsia and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in VLBW Infants: A Population Based Study [J]. PLoS One, 2013, 8(9): 7. DOI:10.1371/journal.pone.0075168.
- [18] KLINGER G, SOKOLOVER N, BOYKO V, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(2): 9. DOI:10.1016/j.ajog.2012.11.026.
- [19] N. V, TOLIA, KARNA, et al. The Effect of the National Shortage of Vitamin A on Death or Chronic Lung Disease in Extremely Low-Birth-Weight Infants [J]. JAMA Pediatrics, 2014. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.1353.
- [20] LAPCHAROENSAP W, GAGE S C, KAN P, et al. Hospital Variation and Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in a Population-Based Cohort [J]. Jama Pediatr, 2015, 169(2): e143676. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.3676.
- [21] ROCHA G M, LIMA F F D, MACHADO A P, et al. Hypertensive Disorders during Pregnancy and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants [J]. Thieme Publishing, 2019, (02). DOI:10.1055/S-0038-1660865.
- [22] VALENZUELA-STUTMAN D, MARSHALL G, TAPIA J L, et al. Bronchopulmonary dysplasia: risk prediction models for very-low- birth-weight infants [J]. Journal of Perinatology, 2019, 39(9): 1275-81. DOI:10.1038/s41372-019-0430-x.
- [23] JUNG Y H, PARK Y, KIM B I, et al. Length at birth z-score is inversely associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants born before 32 gestational weeks: A nationwide cohort study [J]. PLoS One, 2019, 14(5): 12. DOI:10.1371/journal.pone.0217739.
- [24] JUNG E, LEE B S. Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study [J]. Sci Rep, 2019, 9: 7. DOI:10.1038/s41598-019-51617-8.
- [25] 江苏省新生儿重症监护病房母乳质量改进临床研究协作组. 多中心回顾性分析极低及超低出生体重儿支气管肺发育不良的临床特点及高危因素 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(01): 33-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.009.
- UNITS J M S C G F B F I N I C. Clinical characteristics and risk factors of very low birth weight and extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: multicenter retrospective analysis [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(01): 33-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.009.
- [26] SHIN S H, SHIN S H, KIM S H, et al. The Association of Pregnancy-induced Hypertension with Bronchopulmonary Dysplasia - A Retrospective Study Based on the Korean Neonatal Network database [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6. DOI:10.1038/s41598-020-62595-7.
- [27] NAKASHIMA T, INOUE H, SAKEMI Y, et al. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016 [J]. J Pediatr, 2021, 230: 119-+. DOI:10.1016/j.jpeds.2020.11.041.
- [28] FALEH I E, FAOUZI M, ADAMS M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants. A diagnostic accuracy study with prospective data collection [J]. European Journal of Pediatrics, 2021, 180(8): 2453-61. DOI:10.1007/s00431-021-04045-8.
- [29] LI S J, FENG Q, TIAN X Y, et al. Delivery room resuscitation and short-term outcomes of extremely preterm and extremely low birth weight infants: a multicenter survey in North China [J]. Chin Med J, 2021, 134(13): 1561-8. DOI:10.1097/cm9.0000000000001499.
- [30] NORTHWAY W H, ROSAN R C, PORTER D Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia [J]. New England Journal of Medicine, 1967, 276(7): 357. DOI:10.1056/NEJM196702162760701.
- [31] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2001, 163(7): 1723-9. DOI:10.1164/ajrcm.163.7.2011060.
- [32] HIGGINS R D, JOBE A H, KOSO-THOMAS M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop [J]. J Pediatr, 2018, 197: 300-8. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
- [33] VILLAMOR-MARTINEZ E, ALVAREZ-FUENTE M, GHAZI A M T, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants [J]. Jama Network Open, 2019, 2(11). DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.14611.
- [34] HARTLING L, LIANG Y, LACAZE-MASMONTEIL T.

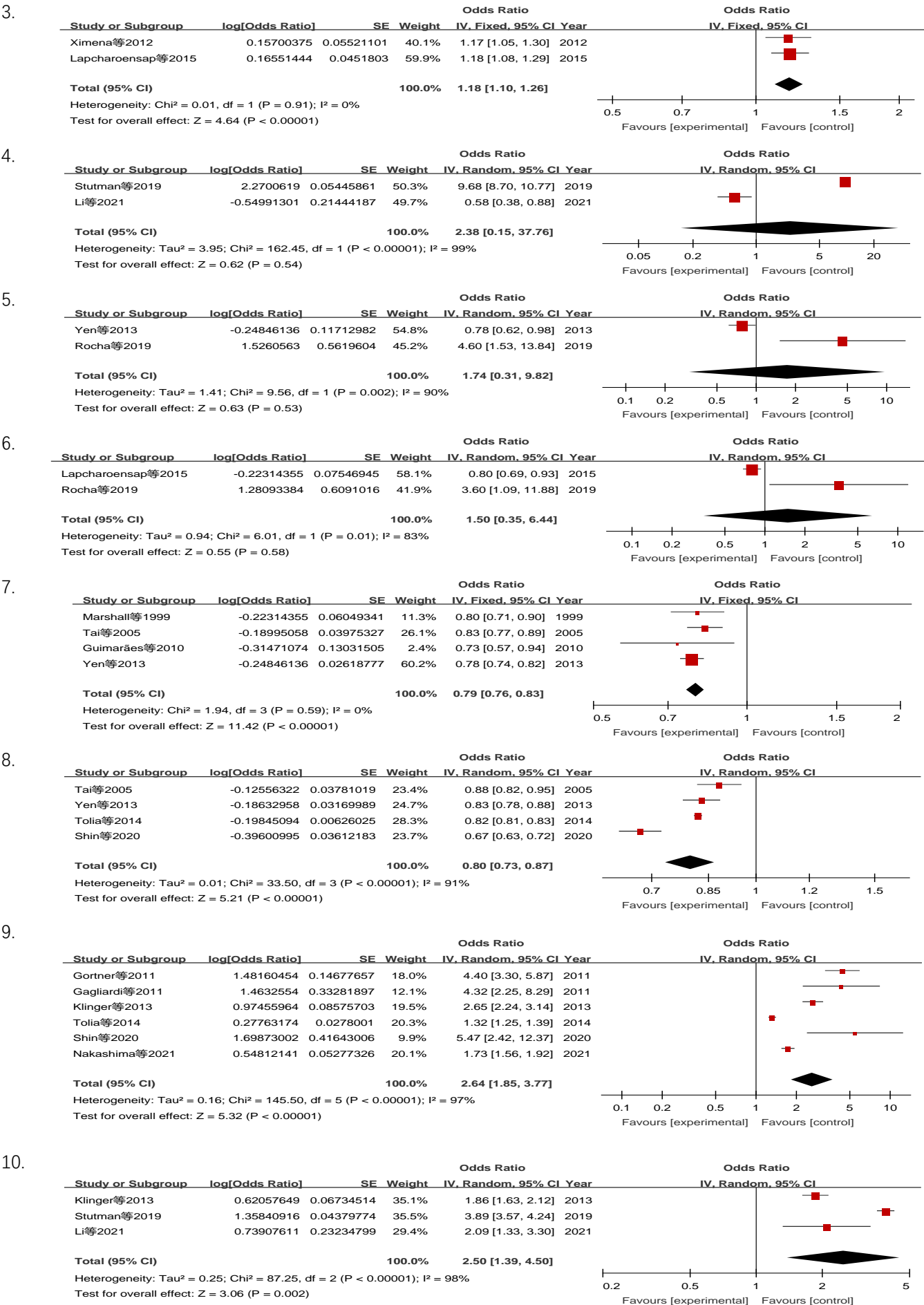
- Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. Archives of Disease in Childhood -- Fetal & Neonatal Edition, 2012, 97(1): F8. DOI:10.1136/adc.2010.210187.
- [35] 原晋芳, 韩彤妍. 绒毛膜羊膜炎与早产儿肺部疾病研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 3. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.10.018.
- JINFANG Y, TONGYAN H. Study progress of chorioamnionitis and lung disease in preterm infants [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2019, 34(10): 3. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.10.018.
- [36] THÉBAUD B, ABMAN S H. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2007, 175(10): 978-85. DOI:10.1164/rccm.2006.11-1660PP.
- [37] LIGNELLI E, PALUMBO F, MYTI D, et al. Recent advances in our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchopulmonary dysplasia [J]. AJP Lung Cellular and Molecular Physiology, 2019, 317(6). DOI:10.1152/ajplung.00369.2019.
- [38] ROZANCE P J, SEEDORF G J, BROWN A, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep [J]. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol, 2011, 301(6): L860-L71. DOI:10.1152/ajplung.00197.2011.
- [39] ROCHA G, DE LIMA F F, MACHADO A P, et al. Small for gestational age very preterm infants present a higher risk of developing bronchopulmonary dysplasia [J]. Journal of neonatal-perinatal medicine, 2019, 12(4): 419-27. DOI:10.3233/npm-180129.
- [40] KAKKILAYA V, JUBRAN I, MASHRUWALA V, et al. Quality Improvement Project to Decrease Delivery Room Intubations in Preterm Infants [J]. Pediatrics, 2019, 143(2): 10. DOI:10.1542/peds.2018-0201.
- [41] CAI H, JIANG L, LIU Y, et al. Development and verification of a risk prediction model for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants [J]. Translational pediatrics, 2021, 10(10): 2533-43. DOI:10.21037/tp-21-445.
- [42] SILVEYRA P, FUENTES N, BAUZA D R. Sex and Gender Differences in Lung Disease [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2021. DOI:10.1007/978-3-030-68748-9_14.
- [43] MOKRES L M, PARAI K, HILGENDORFF A, et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice [J]. AJP Lung Cellular & Molecular Physiology, 2010, 298(1): L23-35. DOI:10.1152/ajplung.00251.2009.
- [44] WHITSETT J A, WERT S E, WEAVER T E. Diseases of Pulmonary Surfactant Homeostasis [J]. Annual Review of Pathology, 2015, 10(1): 371-93. DOI:10.1146/annurev-pathol-012513-104644.
- [45] CLYMAN R I, HILLS N K, LIEBOWITZ M, et al. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks [J]. American Journal of Perinatology, 2020, 37(02): 216-23. DOI:10.1055/s-0039-1697672.

1.

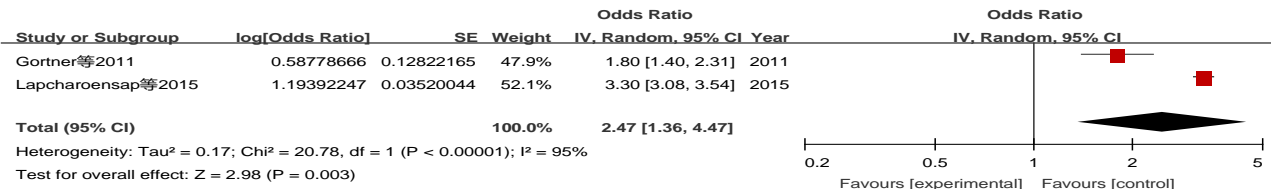


2.

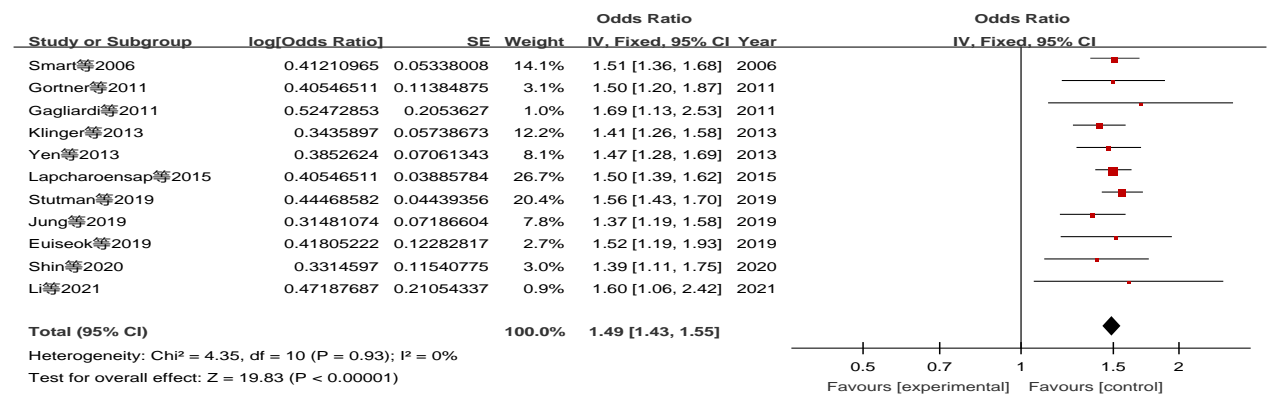




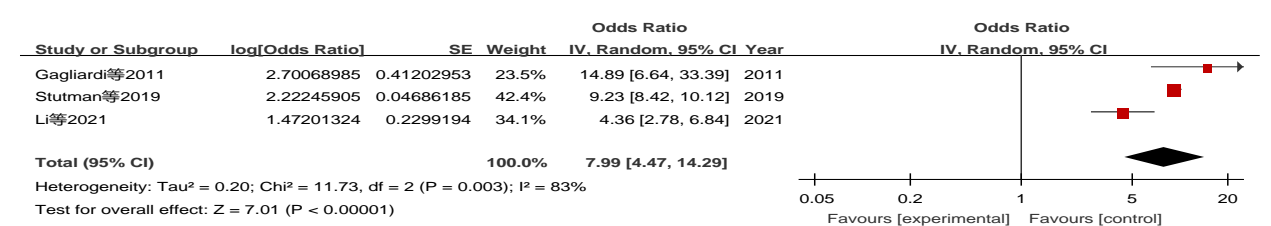
11.



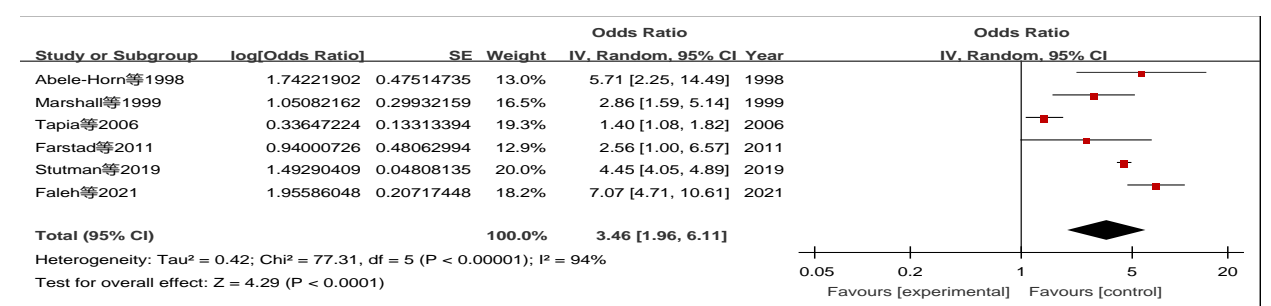
12.



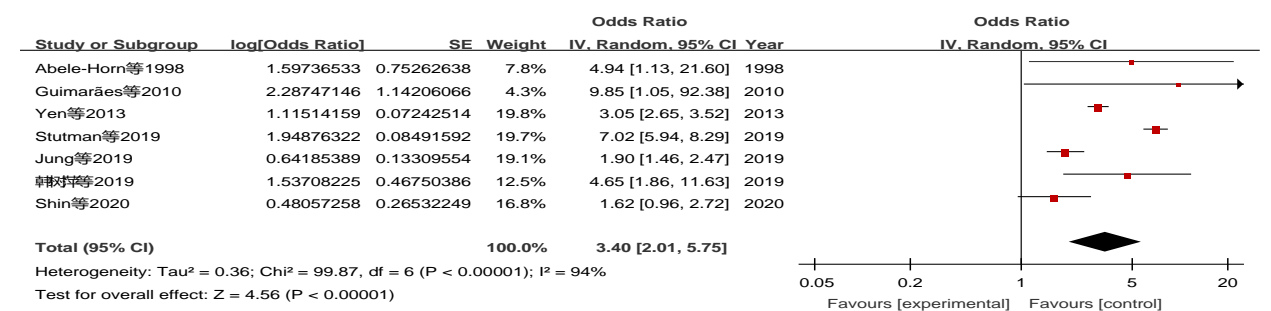
13.



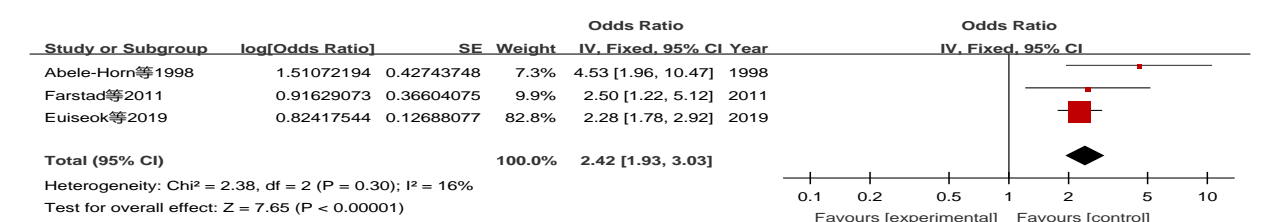
14.



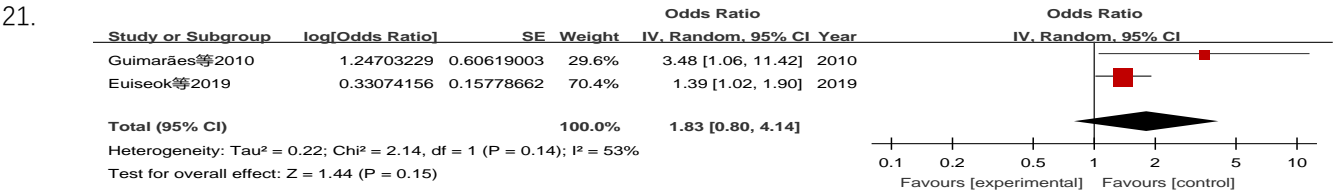
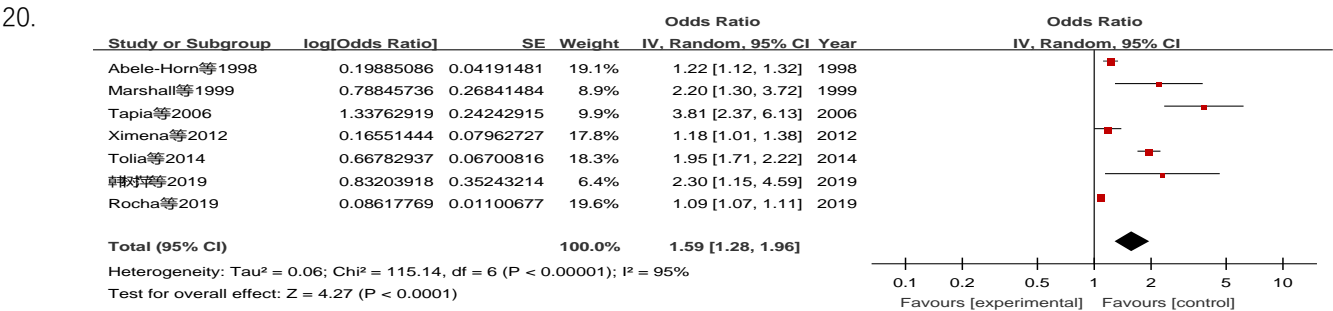
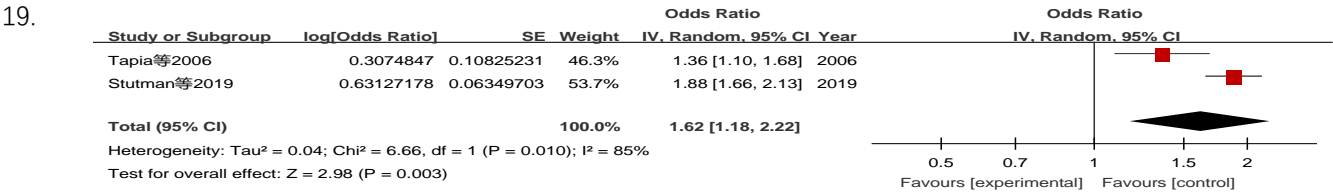
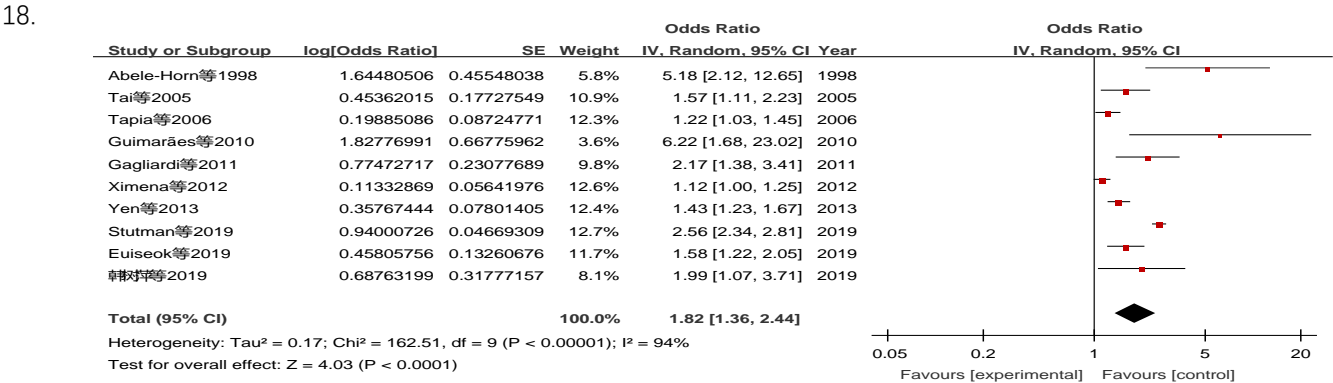
15.



16.



chinaXiv:202208.00033v1



附图 2 早产儿 BPD 危险因素森林图

Figure 2 Forest plot of risk factors for bronchopulmonary dysplasia in premature infants

注： 1、绒毛膜羊膜炎；2、妊娠期高血压；3、胎膜早破；4、产前使用类固醇；5、子痫前期；6、妊娠期糖尿病；7、低出生体重；8、低胎龄；9、SGA；10、产房气管插管；11、5 min Apgar 评分<7 分；12、男性；13、机械通气>7 天；14、表面活性剂；15、RDS；16、产后使用类固醇；17、PDA；18、败血症；19、NEC；20、机械通气；21、ROP